

Revue générale

Actualités sur la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs

RÉSUMÉ : La compréhension, le diagnostic et la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs ont beaucoup progressé au cours des dernières années, avant tout pour les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE, mycosis fongoïde [MF] et syndrome de Sézary [SS]). Les théories physiopathologiques se sont affinées de même que les méthodes diagnostiques, permettant une identification plus précoce. Des formes anatomocliniques toujours plus nombreuses et toujours plus trompeuses sont régulièrement décrites. Les scores pronostiques permettent de mieux anticiper l'évolution de la maladie et de proposer un traitement plus adapté. L'actualité thérapeutique est dominée par l'apparition de nouvelles possibilités locales mais aussi par la mise à disposition de nouveaux traitements plus "ciblés", suivant en cela l'évolution générale de l'oncodermatologie.



O. DEREURE

Service de Dermatologie et Inserm U1058, Université de MONTPELLIER.

La prise en charge des lymphomes cutanés primitifs a connu un certain nombre de bouleversements au cours des dernières années, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, tandis que la description de formes cliniques inhabituelles souvent très trompeuses progresse régulièrement. Cette évolution rapide concerne avant tout les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE, mycosis fongoïde [MF] et syndrome de Sézary [SS]) mais les autres catégories ont également suivi la même évolution quoique manifestement de façon moins spectaculaire.

Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence des LCTE semble augmenter progressivement avec le temps et atteint actuellement 6,4 nouveaux cas/an/million aux États-Unis, les taux d'incidence les plus élevés étant rapportés chez les hommes et les Afro-Américains. En ce qui concerne les facteurs de risque, une étude

internationale a montré un surrisque significatif en cas d'IMC > 30 kg/m², de tabagisme pendant plus de 40 ans, d'antécédent d'eczéma, de contexte familial de myélome et dans certaines professions (peintres, charpentiers, travailleurs du bois et agriculteurs ayant une activité dominante liée aux végétaux). En revanche, le risque était réduit en cas d'activité physique de loisirs même modérée. Cela confirme certains soupçons issus de l'expérience clinique quotidienne, notamment en ce qui concerne l'exposition professionnelle. La responsabilité de l'hydrochlorothiazide a également été récemment évoquée.

Classification

La classification des lymphomes cutanés primitifs évolue très régulièrement, parallèlement à celle des lymphomes en général, et la classification internationale la plus récente (2016) identifie désormais clairement un certain nombre d'entités qui n'apparaissaient pas (ou

Revue générale

● Specific entities of mature B-cell neoplasms

Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

● Specific or provisional entities of mature T- and NK-cell neoplasms

Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Mycosis fungoides variants
Pilotropic mycosis fungoides
Granulomatous slack skin
Localized pagetoid reticulosis
Sezary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma (provisional)
Primary cutaneous acral CD5+ T-cell lymphoma (provisional)
Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)
Epstein-Barr virus (EBV) positive mucocutaneous ulcer (provisional)

● Other lymphomas with frequent primary cutaneous involvement

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Intravascular large B-cell lymphoma
Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Tableau I: Classification OMS des lymphomes cutanés primitifs actualisée en 2016.

uniquement sous une forme provisoire) sur la version précédente, notamment les lymphomes CD4+ pléomorphes à petites et moyennes cellules de type T *Helper* folliculaires (THF), les lymphoproliférations cutanées acrales indolentes CD8+ ou encore les lymphomes sous-cutanés à type de panniculite (**tableau I**) [1].

■ Méthodes diagnostiques

La mise en évidence de nouveaux marqueurs membranaires assez spécifiques des cellules de Sézary représente un vrai progrès, car elle permet de s'affranchir au moins en partie de leur identification visuelle parfois délicate. Elle permet également une quantification plus objective. Le marqueur le plus intéressant est probablement le CD158k, utilisable en immunohistochimie et en cytométrie de flux, mais d'autres marqueurs ont été identifiés tels T-plastine, NKp46 et

Twist [2]. CD158k représente aussi une cible thérapeutique séduisante pour une thérapie ciblée.

L'utilisation en routine des méthodes de biologie moléculaire est désormais acquise dans les centres experts selon des techniques bien rodées et les résultats interviennent de façon souvent décisive dans le diagnostic final, en particulier dans le MF où le diagnostic histologique peut rester assez longtemps hésitant. La confrontation anatomoclinique, si importante dans le diagnostic de ces entités, devient ainsi au mieux une confrontation anatomo-clinico-moléculaire, ce qui permet un diagnostic et donc un traitement plus précoces et plus spécifiques.

L'intérêt de la cytométrie de flux s'affirme également dans ces entités, dans le SS bien entendu avec identification de la population CD4+CD26-CD158k+

(mais aussi TWIST + et T-plastine +) qui correspond très probablement au clone tumoral circulant, mais aussi dans le MF avec mise en évidence d'une baisse de l'expression de la molécule Fas (CD95) par les lymphocytes CD4+ circulants par rapport aux infiltrats bénins [3].

Enfin, l'intérêt de nouveaux moyens d'investigation morphologique tels que le TEP-scan demande encore à être précisé.

■ Lymphomes cutanés T primitifs

Ils restent encore très largement dominés par les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE) qui regroupent le MF et ses variants et le SS.

1. Lymphomes cutanés T épidermotropes

● Mécanismes physiopathologiques et actualités anatomocliniques

Les mécanismes physiopathologiques commencent à être identifiés avec mise en évidence de mutations ou de modifications épigénétiques de certains gènes dit "oncogenes" impliqués dans la régulation de l'apoptose post-activation antigénique, dans des voies de signalétique importantes dépendantes de NF- κ B, de STAT3 ou encore de JAK ou de gènes suppresseurs de tumeurs [4]. L'implication de virus, notamment de rétrovirus exogènes, reste pour l'instant très floue mais une surexpression de certaines séquences rétrovirales endogènes a été identifiée dans une étude récente, pouvant aboutir à l'expression de protéines rétrovirales d'enveloppes susceptibles de jouer le rôle de stimulateurs antigéniques permanents [5].

L'actualité clinique est plutôt dominée dans les formes histologiques "classiques" (c'est-à-dire interfolliculaires) par la description de nouvelles formes cliniques de MF, parfois très trompeuses, en particulier hypopigmentées notamment chez les enfants (de phénotype

I Revues générales



Fig. 1 : Mycosis fongoïde réticulé

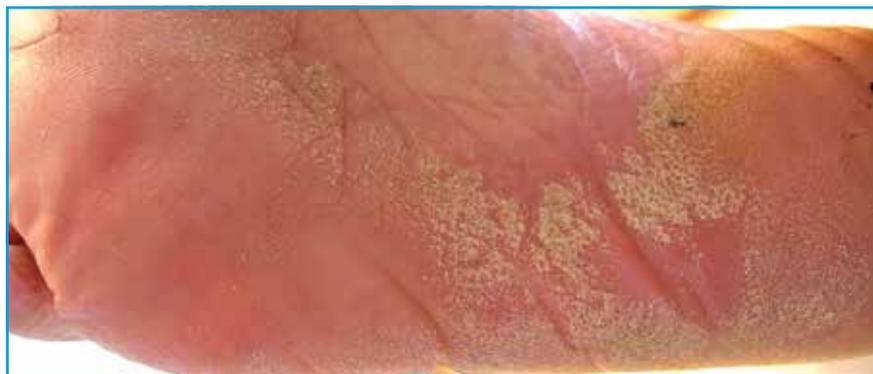


Fig. 2 : Mycosis fongoïde psoriasiforme palmoplantaire.

plutôt CD8+), bulleuses, ichtyosiformes, réticulées (**fig. 1**), papuleuses, psoriasiformes en particulier palmoplantaires (dangereuses car facilement confondues avec un psoriasis et parfois traitées par biothérapie, ce qui ne fait qu'aggraver la maladie) (**fig. 2**), interstitielles parfois pseudo-morphées, granulomateuses ou lichénoïdes/granulomateuses, télangiectasiques, photosensibles ou encore mimant un pityriasis lichénoïde (parapsoriasis en gouttes aigu). Ainsi, plus que jamais le MF se présente comme le "grand simulateur" du XXI^e siècle.

En ce qui concerne le SS, on peut citer la description de rares formes non érythro-

dermiques pour lesquelles le diagnostic est affirmé par l'atteinte hématologique tout à fait spécifique, en se basant sur les critères biologiques de l'ISCL. La stadification des LCTE reste d'actualité et guide les décisions thérapeutiques.

Les formes annexotropes (pilotropes et à un moindre degré syringotropes) de MF sont désormais bien connues, avec des aspects histologiques purement pilotropes ou combinés, associant à des degrés variables pilotropisme et atteinte interfolliculaire "classique". L'association à une mucinose folliculaire est classique mais inconstante. Un certain nombre de questions restent

toutefois en suspens concernant la fréquence de ces formes pilotropes par rapport aux formes classiques (augmentation régulière réelle du pourcentage de MF pilotropes ou meilleure identification ?), les mécanismes physiologiques (qui sont peut-être différents de ceux des formes classiques) et le pronostic considéré initialement comme peut-être un peu moins favorable que dans les formes classiques à stade égal. Cette dernière notion est en réalité assez floue. Elle repose peut-être sur des études biaisées et a été remise en question par des publications plus récentes basées en particulier sur la cohorte de patients hollandais. Il est possible qu'elle concerne surtout les formes "combinées".

● Facteurs et index pronostiques, stadification

Plusieurs publications récentes ont porté sur l'intérêt de l'index pronostique CLIPI (*Cutaneous lymphoma prognosis index*) qui s'applique tant aux lymphomes T que B en fonction des items choisis. Pour MF et SS, les critères utilisés incluent le sexe masculin, l'âge < ou > 60 ans, la présence d'un folliculotropisme et le stade N1/Nx pour les stades précoces (Ia à IIa) et le sexe masculin, l'âge < ou > 60 ans, le stade B1/B2, N2/3 et la présence d'une atteinte viscérale pour les stades avancés (IIb à IVb), ce qui permet de définir 3 groupes pronostiques (risque faible, intermédiaire ou élevé) pour la survie sans progression et/ou la survie globale [6]. Toutefois, ce modèle n'est pas validé par toutes les publications, notamment en ce qui concerne les stades précoces.

Par ailleurs, la présence d'un clone circulant identique au clone cutané, le sexe masculin, un taux élevé de LDH et l'âge plus avancé ont confirmé leur valeur pronostique dans le MF alors que la valeur pronostique indépendante de la transformation histologique en lymphome à grandes cellules (présence d'au moins 25 % de cellules de grande taille) n'est pas systématiquement retenue.

● Actualités thérapeutiques

>>> Traitements locaux

La principale innovation récente en termes de traitement topique est la mise sur le marché de la méchloréthamine ou chlorméthine en gel (à appliquer 1 fois par jour en couche mince sur les zones atteintes), dont le taux de réponse est de l'ordre de 50 % [7]. Sa tolérance locale n'est toutefois pas parfaite avec de fréquentes réactions irritatives et quelques cas d'authentiques eczémas de contact, ce qui conduit à utiliser en parallèle une corticothérapie topique de façon assez systématique.

La photothérapie dynamique en lumière rouge par ALA ou MAL commence à être utilisée dans les MF en plaques avec des résultats intéressants. Elle mérite d'être essayée sur des plaques peu nombreuses, de surface limitée, siégeant notamment sur les zones photo-exposées, par exemple sur des lésions "bastions" résistantes à un traitement systémique efficace par ailleurs [8].

La radiothérapie, ou plutôt l'électronthérapie, continue à être utilisée dans les LCTE et l'actualité est représentée par l'utilisation de doses réduites (10 à 12 Gy vs au moins 30 à 40 Gy classiquement), ce qui limite les effets indésirables et permet de réitérer le traitement en cas de rechute [9]. Le taux de réponse est compris entre 70 et 95 % mais la durée de réponse n'est pas clairement établie. Il est également possible d'utiliser avec succès de très petites doses (de l'ordre de 4 à 6 Gy) pour le traitement ponctuel de lésions tumorales.

>>> Traitements systémiques

Les nouveautés ont été particulièrement nombreuses durant ces dernières années. Elles sont dominées par les anticorps thérapeutiques et de "petites" molécules (notamment de nouveaux antimétabolites, immunomodulateurs et inhibiteurs d'histones déacétylases)

tandis que les données commencent à s'affiner concernant l'allogreffe de cellules souches et la photochimiothérapie extracorporelle. Ces nouveaux moyens thérapeutiques sont avant tout destinés aux formes réfractaires et/ou avancées et interviennent en général en 2^e ligne ou plus dans ces formes.

Cinq anticorps thérapeutiques ont montré un intérêt particulier dans les LCTE :

- l'alemtuzumab anti-CD52 utilisé depuis plusieurs années par voie IV ou en injections sous-cutanées à faibles doses, cette dernière modalité permettant d'obtenir de bons résultats, parfois prolongés, dans des formes multitraitées ;
- l'anticorps anti-CD30 brentuximab (IgG1) couplé à un poison du fuseau, le monométhyl auristatin E ou vedotin utilisé par voie IV, avec un taux de réponse compris entre 50 et 70 % et une survie sans progression pouvant atteindre 16 mois même chez des patients lourdement prétraités [10]. L'expression de CD30 à la surface des cellules cibles n'est pas forcément indispensable à l'activité clinique ; son efficacité est souvent limitée dans le temps et il sera probablement utilisé pour obtenir une rémission précoce avant un traitement de maintenance ou une allogreffe ;
- l'anticorps anti-CCR4 (*CC chemokine receptor 4*) mogamulizumab, qui cible une molécule membranaire des lymphocytes tumoraux avec un taux de réponse d'environ 29 à 37 % dans les MF, de 47 % dans les SS sur les lésions cutanées et de 95 % sur la composante hématologique dont plus de 50 % de réponse complète [11] ;
- le zanolimumab, anti-CD4 humanisé (Humax-CD4), a fait l'objet de 2 études de phase II qui ont montré un effet-dose et un taux de réponse de plus de 50 % avec la dose maximale pour une durée médiane de réponse parfois importante ;
- l'anticorps IPH4102 anti-CD153k, en cours d'essai mais dont les premiers résultats semblent prometteurs.

L'actualité des chimiothérapies dans les LCTE est dominée par 2 molécules : le

pralatrexate et la forodésine, respectivement inhibiteur des folates (utilisé en IV) et analogue de la synthèse des purines, avec des résultats intéressants pour le premier [12] mais plus décevants pour le second, quoique probablement là encore dose-dépendants.

Les inhibiteurs d'histones déacétylases agissent sur des enzymes qui interviennent dans la régulation épigénétique en modifiant le profil d'acétylation et donc le profil de transcription d'un certain nombre de gènes impliqués en particulier dans l'apoptose et la prolifération lymphocytaire. Plusieurs molécules ont été développées, notamment le vorinostat (qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis), le bélinostat, le panobinostat, le quisinostat, le resminostat et la romidepsine. Cette dernière molécule est utilisable en IV et a été évaluée dans 2 essais de phase II chez des patients essentiellement atteints de MF et SS réfractaires et prétraités, avec des taux de réponse d'environ 35 %, dont 6 à 7 % de réponse complète et une durée médiane de réponse de l'ordre de 15 mois [13]. L'effet antiprurigineux est particulièrement net même quand une réponse objective n'est pas obtenue. Le vorinostat par voie orale a montré, dans les études initiales menées chez des patients atteints de formes avancées et/ou réfractaires de MF et de SS, un taux de réponse de l'ordre de 25 à 30 % en particulier sur les symptômes gênants tels, là encore, le prurit mais avec très peu de réponses complètes et une survie sans progression relativement brève [14]. D'autres essais plus récents ont toutefois été plus encourageants avec des réponses durables de plus de 2 ans dans un certain nombre de cas. Les effets indésirables sont en général légers à modérés, dominés par la fatigue et les troubles gastro-intestinaux, ainsi que par un surrisque thromboembolique. Les données sont pour l'instant plus fragmentaires pour le bélinostat IV, le quisinostat et le panobinostat par voie orale [15]. La tendance est actuellement

I Revues générales

à utiliser ces molécules soit plus tôt dans l'évolution de la maladie afin d'obtenir de meilleures réponses, soit comme traitement de maintenance dans les formes avancées mises auparavant en rémission par un autre traitement systémique.

La photochimiothérapie extracorporelle a fait l'objet de nombreuses publications portant pratiquement toutes sur des séries rétrospectives et qui confirment globalement son intérêt dans les formes érythrodermiques (MF érythrodermique et SS), en particulier sur le contrôle du prurit, le plus souvent en association avec un traitement systémique (interféron, méthotrexate, bexarotène, etc.), avec un taux de réponse de l'ordre de 60 à 70 %. Toutefois, des zones d'incertitude demeurent quant aux associations les plus efficaces, au mode d'action et aux facteurs prédictifs d'efficacité, surtout en ce qui concerne la présence et l'importance d'un contingent leucémique.

L'avenir des traitements systémiques se situe peut-être, comme pour d'autres affections néoplasiques, dans l'immunothérapie avec de nouvelles molécules (ou de nouvelles indications de molécules déjà connues) qui s'ajoutent à des stratégies plus anciennes approuvées ou non par les autorités réglementaires (interféron α , IL12) : modulateurs de *check-points* immunologiques tels les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) et l'anti-CTLA4 ipilimumab, immunomodulateurs tels l'anti-IL4 dupilumab (pour rediriger la réponse immune vers un phénotype TH1 au lieu de TH2) ou le lénalidomide. Des molécules interférant directement avec les voies de signalétique anormales mises en cause dans la physiopathologie des LCTE sont en phase de développement précoce (inhibiteurs du protéasome dans une stratégie d'inhibition de NF-KB [bortézomib] ou inhibiteurs de STAT3).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a définitivement démontré sa supériorité par rapport à l'autogreffe et une revue récente [16] a fait le point

sur les séries disponibles, toutes rétrospectives. Cette procédure peut permettre des survies prolongées chez un pourcentage appréciable de patients, notamment après un conditionnement réduit, mais au prix d'une morbidité importante tandis que la mortalité non liée à une rechute est loin d'être négligeable. Sélection des patients et "créneau" temporel idéal sont des paramètres majeurs dans le succès ou l'échec de la greffe, qui reste actuellement le seul traitement à vocation curative dans cette catégorie de lymphomes cutanés. Les meilleures indications sont les patients jeunes encore en bon état général avec une maladie à un stade avancé, une charge tumorale limitée et de forts risques d'évolution et donc un mauvais pronostic d'ensemble. Un PHRC a été mis en place récemment en France à la suite d'un recueil de données rétrospectif [17] afin de mieux définir les paramètres pratiques, les profils répondeurs et le ratio bénéfice/risque.

>>> Recommandations EORTC 2017

Une publication très récente détaille les recommandations actuellement en vigueur dans le *staging* et le traitement des lymphomes cutanés épidermotropes de type MF et SS. Ces recommandations ne doivent pas être confondues avec un véritable algorithme thérapeutique mais font plutôt l'inventaire des moyens utilisables pour un stade donné et pour une ligne donnée de traitement. Établies sous l'égide de l'EORTC, elles détaillent, stade par stade, les indications de 1^{re} et 2^{de} ligne [18] en séparant globalement les formes précoces – pour lesquelles un traitement de type "dermatologique" est recommandé en 1^{re} ligne (topiques, photothérapie voire électrothérapie) – des formes avancées pour lesquelles les réponses aux traitements systémiques sont nettement moins bonnes et surtout moins durables, au prix d'effets secondaires plus lourds. Par ailleurs, les formes pilotropes ont fait très récemment l'objet de propositions de recommandations thérapeutiques par le groupe hollandais.

2. Lymphoproliférations cutanées CD30+

Le spectre anatomoclinique de la papulose lymphomatoïde s'est enrichi de 3 nouvelles sous-classes à côté des formes classiques de type A (riches en grandes cellules proches des cellules de Sternberg CD30+), B (avec cellules de type Sézary) ou C (proches d'un lymphome cutané pur anaplasique à grandes cellules CD30+) :

- le type D (avec lymphocytes cytotoxiques et lésions parfois ulcérées) ;
- le type E (angiocentriques/angiodestructeurs mais sans présence d'EBV contrairement aux lymphomes T/NK de type nasal, constitué de lésions souvent en nombre limité mais de grande taille avec évolution escarrotique centrale) (**fig. 3**) [19] ;
- le type F (atteignant plus spécifiquement les follicles pileux).

Des formes muqueuses en particulier buccales, parfois isolées, ont été récemment rapportées, notamment dans les suites d'une infection virale aiguë à tropisme ORL. Le sous-type anatomoclinique ne peut actuellement être considéré comme un marqueur pronostique fiable de l'évolutivité de la papulose notamment vers un lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+ ou un MF, et ce d'autant plus que divers aspects peuvent s'associer sur une même biopsie ou chez un même patient, simultanément ou de façon séquentielle.

Aucune nouveauté thérapeutique n'est vraiment venue bouleverser le traitement des papuloses lymphomatoïdes au cours des dernières années et leur prise



Fig. 3 : Papulose lymphomatoïde de type E.

POINTS FORTS

- Le mycosis fongoïde confirme son statut de “grand simulateur” du XXI^e siècle avec la description de formes anatomo-cliniques toujours plus trompeuses, notamment psoriasiformes, réticulées, interstitielles, etc. qui peuvent en imposer pour d'autres affections.
- Les lymphomes B cutanés indolents ne sont pas en reste avec la description de formes miliaires pseudo-acnéiques du visage et de formes pseudo-rosacées. Le spectre de la papulose lymphomatoïde s'enrichit également régulièrement de nouvelles formes, notamment angiocentriques.
- Les techniques diagnostiques s'affinent avec l'usage systématique de la biologie moléculaire et la définition de nouveaux marqueurs qui permettent un diagnostic plus précoce et un suivi plus fin.
- La définition de scores pronostiques, tant pour les lymphomes T que B, devrait permettre à l'avenir des décisions thérapeutiques plus rationnelles en anticipant l'évolution à moyen terme, mais il faudra valider leur pertinence dans la “vraie vie”.
- Les avancées thérapeutiques ont été très importantes au cours des dernières années, surtout pour les lymphomes T cutanés épidermotropes avec la mise à disposition de nouveaux traitements “dermatologiques” (notamment le gel de méchloréthamine et l'électronthérapie à faible dose) et surtout systémiques avec l'avènement des traitements ciblés par anticorps monoclonaux et inhibiteurs d'histones déacétylases ainsi que l'utilisation, pour l'instant débutante, des immunothérapies.

en charge reste largement basée sur les dermocorticoïdes, la photothérapie ou le méthotrexate.

L'actualité des lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ cutanés primitifs est plutôt centrée sur le décryptage des mécanismes moléculaires, en particulier la présence dans certains cas de translocations impliquant DUSP22-IRF4 susceptibles d'avoir une spécificité et une sensibilité de 100 % dans cette entité, sur les critères de distinction avec les MF secondairement transformés en lymphomes à grandes cellules CD30+ et sur le risque de développer ultérieurement un lymphome systémique du même type histologique. Le brentuximab vedotin, particulièrement adapté au traitement de cette entité même quand il s'agit d'une forme cutanée, a été récemment évalué

dans cette indication avec des taux de réponse encore plus importants que dans les MF (de l'ordre de 75 % dans l'étude de phase III). Une autre nouveauté est l'utilisation de la vinblastine en monochimiothérapie [20].

Des recommandations internationales concernant tant le diagnostic, la stadification que le traitement de ce groupe de lymphoproliférations ont été publiées en 2011 sous l'égide de l'ISCL [21].

3. Autres lymphomes T cutanés primitifs et nouvelles entités

Au sein de ces affections disparates et de gravité très variable, les actualités sont surtout dominées par la mise en évidence ou la description plus précise de certaines formes anatomo-cliniques :



Fig. 4: Lymphome CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules de phénotype THF monolésionnel.

– lymphomes cutanés T primitifs avec présence de marqueurs de type T *Helper follicular* (PD1, BCL6, CXCL13, ICOS, CD10 notamment). Ces formes mêlent d'authentiques LCTE avec expression de certains marqueurs tels PD1 et des lymphomes pléomorphes CD4+ à petites et moyennes cellules plus “spécifiques”, monolésionnels (à la limite du pseudolymphome) (fig. 4), oligolésionnels ou multilésionnels. Ces derniers sont cliniquement différents des LCTE (lésions papulonodulaires diffuses), probablement plus agressifs et doivent systématiquement faire écarter une localisation cutanée d'un lymphome systémique authentique de type angio-immunoblastique [22];

– lymphomes sous-cutanés CD8+ à type de panniculite, à différencier d'un lupus profond et efficacement traités par méthotrexate et corticothérapie générale;

– lymphoproliférations cutanées CD8+ indolentes, en particulier des extrémités (oreilles initialement mais aussi nez et extrémités des membres), où peut exister une discordance marquée entre l'aspect clinique très indolent, souvent unilésionnel et non ou peu évolutif, et une image histologique parfois plus inquiétante avec infiltrat monotone de cellules T CD8+ TIA+;

– formes longtemps peu ou modérément évolutives (dites “*smoldering*”), quoique souvent récidivantes, de lymphomes cutanés primitifs de phénotype γ/δ marquées notamment par un

I Revues générales

épidermotropisme net au contraire des formes habituelles de mauvais pronostic et plutôt caractérisées par un infiltrat purement dermique.

Lymphomes cutanés B primitifs [23]

1. Formes indolentes

L'actualité clinique est dominée par la description de formes atypiques, très trompeuses cliniquement, tant pour les formes centrofolliculaires que des zones marginales, avec des aspects papuleux miliaires pseudo-acnéiques du visage (**fig. 5**), des formes mimant des rhinophymas ou encore des formes en macules également du visage [24].

Sur le plan du diagnostic, des publications récentes ont insisté sur la confusion possible entre des formes centrofolliculaires avec prédominance de grandes cellules et les lymphomes à grandes cellules "de type jambe", pouvant conduire à des traitements inutilement agressifs, ainsi que sur l'existence de formes histologiquement fusiformes trompeuses de lymphome centrofolliculaire. La présence d'une expression importante de *bcl-2*, voire d'une véritable translocation t(14;18), n'est par ailleurs plus considérée aujourd'hui comme spécifique d'une localisation cutanée d'un lymphome folliculaire systémique et peut donc également être identifiée sur



Fig. 5 : Lymphome B cutané centrofolliculaire pseudo-acnéique.

des formes cutanées primitives, sans connotation pronostique particulière par ailleurs [25].

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont essentiellement basées sur des méthodes locales – notamment la radiothérapie, y compris à faible dose (4 Gy) – tandis que les indications des traitements systémiques sont nettement plus rares et le plus souvent réservées aux formes diffuses (en particulier le rituximab en monothérapie).

Comme dans les lymphomes T, un score pronostique a été proposé selon la méthode CLIPi. Il est basé sur le taux de LDH, le nombre de lésions (0-2 vs > 2) et la morphologie des lésions (nodules vs autres lésions) mais n'est pas très utilisé en pratique quotidienne [26].

2. Formes agressives ("type jambe")

Cette forme n'a pas connu d'actualité très marquante au cours des dernières années concernant les aspects cliniques, diagnostiques ou histologiques, avec toujours une prédominance de lésions nodulaires d'extension rapide des membres inférieurs. Il faut cependant remarquer la description de formes locorégionales avec atteinte d'un ou plusieurs ganglions régionaux (presque "sentinelles") ou encore de localisations testiculaires. Par ailleurs, le siège des lésions sur les membres inférieurs et la présence d'une ulcération initiale sont désormais considérés comme des facteurs de mauvais pronostic.

Une des principales avancées dans cette forme est la dissection progressive des mécanismes moléculaires en cause avec notamment la mise en évidence récente de mutations récurrentes de *MYD88* à l'instar des lymphomes systémiques de type ABC (*Activated B cells*) dans environ 60 % des cas. Cette découverte, en dehors de l'éclairage physiopathologique et des promesses de thérapie ciblée qu'elle peut apporter, présente un intérêt diagnostique direct dans le diagnostic

différentiel avec un lymphome centrofolliculaire avec prédominance de grandes cellules.

Sur le plan thérapeutique, le groupe français d'étude des lymphomes cutanés a démontré l'intérêt d'associer systématiquement le rituximab à la polychimiothérapie de type CHOP vs CHOP seul, notamment vis-à-vis du taux de rechute, alors que la tolérance n'est pas fondamentalement modifiée et ce schéma doit être préféré en 1^{re} ligne [27]. Le lénalidomide pourrait représenter une solution intéressante en 2^{de} ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127:2375-2390.
2. HURABELLE C, MICHEL L, RAM-WOLFF C *et al.* Expression of Sézary Biomarkers in the Blood of Patients with Erythrodermic Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol*, 2016;136:317-320.
3. DU-THANH A, PORTALÈS P, SERRE-COUSINÉ A *et al.* High Expression of Fas/CD95 on CD4+ Circulating T Cells: An Exclusion Criterion in the Diagnosis of Mycosis Fungoides? *Acta Derm Venereol*, 2017;97:834-837.
4. DA SILVA ALMEIDA AC, ABATE F, KHIABANIAN H *et al.* The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*, 2015;47:1465-1470.
5. FAVA P, BERGALLO M, ASTRUA C *et al.* Human Endogenous Retrovirus Expression in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Dermatology*, 2016; 232:38-43.
6. BENTON EC, CRICHTON S, TALPUR R *et al.* A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer*, 2013;49:2859-2868.
7. LESSIN SR, DUVIC M, GUITART J *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2013;149:25-32.
8. QUÉREUX G, BROCARD A, SAINT-JEAN M *et al.* Photodynamic therapy with

- methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:890-897.
9. KAMSTRUP MR, GNIADOCKI R, IVERSEN L *et al*. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015;92:138-143.
 10. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM. ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566
 11. DUVIC M, PINTER-BROWN LC, FOSS FM *et al*. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2015;125:1883-1889.
 12. WOOD GS, WU J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin*, 2015;33:747-755.
 13. MARTINEZ-ESCALAME, KUZEL TM, KAPLAN JB *et al*. Durable Responses With Maintenance Dose-Sparing Regimens of Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JAMA Oncol*, 2016;2:790-793.
 14. OLSEN EA, KIM YH, KUZEL TM *et al*. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007;25:3109-3115.
 15. DUVIC M, DUMMER R, BECKER J *et al*. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur J Cancer*, 2013;49:386-394.
 16. VIRMANI P, ZAIN J, ROSEN ST *et al*. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin*, 2015;33:807-818.
 17. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al*. Allogenic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
 18. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
 19. KEMPF W, KAZAKOV DV, SCHÄRER L *et al*. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:1-13.
 20. LALY P, INGEN-HOUSZ-ORO S, BEYLOT-BARRY M *et al*. Efficacy of Vinblastine in Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1030-1031.
 21. KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER MH *et al*. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2011;118:4024-4035
 22. BUDER K, POPPE LM, BRÖCKER EB *et al*. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: diagnostic pitfalls of this new lymphoma subtype. *J Cutan Pathol*, 2013;40:903-908.
 23. WILCOX RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2016;91:1052-1055.
 24. MASSONE C, FINK-PUCHES R, CERRONI L. Atypical clinical presentation of primary and secondary cutaneous follicle center lymphoma (FCL) on the head characterized by macular lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1000-1006.
 25. SZABLEWSKI V, INGEN-HOUSZ-ORO S, BAIA M *et al*. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphomas Expressing BCL2 Protein Frequently Harbor BCL2 Gene Break and May Present 1p36 Deletion: A Study of 20 Cases. *Am J Surg Pathol*, 2016;40:127-136.
 26. MIAN M, MARCHESELLI L, LUMINARI S *et al*. CLIPI: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). *Ann Hematol*, 2011;90:401-408.
 27. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al*. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.